



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 40 31 881 A 1

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/16
A 61 K 31/345
A 61 K 9/22

②1 Aktenzeichen: P 40 31 881.8
②2 Anmeldetag: 8. 10. 90
④3 Offenlegungstag: 9. 4. 92

DE 4031881 A1

⑦1 Anmelder:
Schwarz Pharma AG, 4019 Monheim, DE

⑦2 Erfinder:
Münch, Ulrich, Dr., 4019 Monheim, DE; Mika,
Hans-Jürgen, Dr., 5300 Bonn, DE; Emschermann,
Bernhard, Dr., 4000 Düsseldorf, DE; Schmidt, Rainer,
Dr., 5090 Leverkusen, DE; Sczepanik, Bernard, 5653
Leichlingen, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE-AS 12 29 248
DE 38 12 799 A1
DE 37 43 947 A1
DE 37 43 946 A1
DE 37 43 945 A1
DE 36 12 212 A1
DE 36 12 211 A1
EP 02 04 596 A1
DE-Buch: SUCKER, Heinz: Pharmazeutische

Technolo- gie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978,
S.383-383;
DE-Buch: GSTIRNER, Fritz: Einführung in die Ver-
fahrenstechnik der Arzneiformung, Wissenschaftli-
che Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1972,
S.199-201;
DE-Buch: RITSCHER, W.A.: Die Tablette, Editio
Cantor KG, Aulendorf i. Württ., 1966, S.215-217;
DE-Buch: PFEIFFER, Siegfried;
u.a.;
Die Pharmazie, Verlag Gesundheit GmbH (i.G.)
Berlin, 44, 1989, S.773-776;
Central Patents Index Basic Abstracts Journal:
Derwent Abstracts 85-267444/43;
Derwent Abstracts 59971 K/25;
Chemical Abstracts: Vol.114, Ref. 4986z;
Vol.113, Ref. 237756r;
Ref.218240b;
Ref.133106n;
Vol.110, Ref. 13587m;
Vol.108, Ref. 210215y;
Ref, 173554k;
Vol.105, Ref. 178462b;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Lösungsmittelfreie, oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung
- ⑤7 Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die aus einem lösungsmit-
telfreien, erkalteten Schmelzgranulat, mindestens einen
schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einen schmelzba-
ren Hilfsstoff enthaltend, besteht.
Die pharmazeutische Zubereitung ist für alle beanspruchten
Arzneiformen und zur Therapie von Krankheiten anwendbar.

DE 4031881 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine lösungsmittelfreie, oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung, bei denen auf die Verwendung von Lösungsmitteln verzichtet wird.

In der pharmazeutischen Technologie sind eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Herstellung von oralen Retardarzneiformen bekannt. Unterschiedliche galenische Prinzipien finden dabei Anwendung. Der Wirkstoff kann modifiziert werden oder Diffusionsbarrieren können errichtet werden. Insbesondere das letztgenannte Prinzip findet in der gängigen Praxis häufige Anwendung. So wird der Wirkstoff mit Polymersystemen umhüllt oder der Arzneistoff wird in Matrixsysteme eingebunden, aus denen er dann verzögert freigesetzt wird. Hierbei wird vornehmlich mit organischen Lösungsmitteln gearbeitet.

Als gängige Lösungsmittel werden beispielsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere Methylenchlorid, Aceton oder Alkohol eingesetzt.

Sie werden benötigt, um den jeweils eingesetzten retardierenden matrixbildenden Hilfsstoff zu lösen und den Wirkstoff sowie die übrigen Hilfsstoffe damit zu überziehen oder zu verkleben. Weiterhin dienen sie als Feuchtmittel zum Granulieren.

Während bisher bei der Entwicklung von Retardpräparaten das Erreichen verschiedener Zielsetzungen im Vordergrund stand, nämlich u. a.

- Aufrechterhaltung therapeutischer Plasmakonzentrationen unter Vermeidung von Wirkungsschwankungen über längere Zeit;
- Vermeidung von zu hohen Plasmakonzentrationspitzen um unerwünschte Wirkungen zu reduzieren;
- Verlängerung des Dosierungsintervalles zur Erreichung einer verbesserten Patienten-Compliance, richtet sich nunmehr das Interesse darauf, Retardpräparate ohne Verwendung von Lösungsmitteln unter Erreichen der oben genannten Zielsetzungen herstellen zu können.

Auf Grund veränderten Umweltbewußtseins besteht jetzt ein Bedarf, Retardarzneiformen ohne Verwendung von Lösungsmitteln herstellen zu können. Behördliche Auflagen zur Entsorgung der verwendeten Lösungsmittel und insbesondere die Vermeidung toxikologischen Risikos von in den Arzneiformulierungen enthaltenen Lösemittelrestmengen, z. B. chlorierte Kohlenwasserstoffe, zwingen zum Verzicht der Verwendung von Lösungsmitteln bei der Herstellung von Retardarzneiformen.

Weiterhin hat sich inzwischen ergeben, daß innerhalb der Kategorie "orale Retardarzneiformen" multiple Arzneiformen (Multiple Unit Dosage Forms) im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen (Single Units) Vorteile aufweisen. Insbesondere aus biopharmazeutischer Sicht sind Multiple Unit Dosage Forms Single Units vorzuziehen. Multiple Unit-Präparate weisen beispielsweise kürzere Magenpassagezeiten auf und ermöglichen eine rasche und gleichförmige Verteilung der definierten Untereinheiten über den gesamten Gastrointestinaltrakt. Dadurch können lokale Irritationen durch hohe Arzneistoffkonzentrationen vermieden werden. Gleichzeitig wird die Gefahr eines "dose dumping" verringert.

Die Schwankungen der AUC-Werte und die Streuungen der relevanten Zielgrößen lag time, C_{max} und t_{max} sind geringer.

Allerdings ist die Herstellung multipler Retardarzneiformen nach den bisherigen Herstellmethoden unter Verwendung von Lösungsmitteln noch immer mit Risiken der ordnungsgemäßen pharmazeutischen Qualität der Zubereitungen behaftet. Die Reproduzierbarkeit guter pharmazeutischer Qualität innerhalb einer Charge (Chargenhomogenität) sowie von Charge zu Charge (Chargenkonformität) ist nicht immer gewährleistet. (H. Blume, Biopharmaz. Aspekte von Multiple Unit Dosage Forms, 1988).

Obwohl bereits eine ganze Reihe von Arzneiformen für die Langzeitabgabe von Wirkstoffen bekannt ist, besteht noch weiterhin ein Bedürfnis nach verbesserten Arzneiformen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ohne darin enthaltene Lösungsmittelrestmengen zur Verfügung zu stellen, die sowohl zu multiplen Arzneiformen (Multiple Unit Dosage Forms) als auch zu monolithischen Arzneiformen (Single Units) weiterverarbeitet werden kann. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung, Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung zu stellen, die die Verwendung von Lösungsmitteln ausschließen.

Gleichzeitig sollen unter Aufrechterhaltung guter pharmazeutischer Qualität die Menge des eingesetzten Wirkstoffes in weiten Grenzen variiert werden können und die Freisetzung des Wirkstoffes gezielt steuerbar sein.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die pharmazeutische Zubereitung frei von Lösungsmitteln ist und aus einer erkalteten, granulierten Schmelze, mindestens einen geschmolzenen Wirkstoff und mindestens einen Hilfsstoff enthaltend, besteht.

Der geschmolzene Wirkstoff dient als Lösungsmittel für mindestens einen zu lösenden, die Retardierung bewirkenden Hilfsstoff. Insoweit ist die Wirkstoffschmelze das Lösungsmittel für den Hilfsstoff. Beide zusammen ermöglichen die Feuchtgranulation zur Ausbildung einer Retardmatrix.

Bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung können alle pharmakologisch aktiven Stoffe als Wirkstoffe Verwendung finden, die sich in der Schmelze nicht zersetzen und die Hilfsstoffe ganz oder teilweise lösen.

Als Arzneiformen kommen feste Darreichungsformen wie Tabletten, Pellets, Kapseln, Granula und Dragees in Betracht. In hervorragender Weise sind Pellets und zu schnell zerfallenden Tabletten gepreßte Granula geeignet. Diese Formen unterliegen einer reproduzierbaren Bewegungskinetik im Magen-Darm-Kanal. Die Transitzeit vom Verlassen des Magens bis zum Erreichen des Colons ist gut vorhersehbar und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (S. S. Davis et al., Int. J. Pharmaceutics, 21, 331 – 340 (1984)). Sie beträgt typisch 3 – 4 Std. (J. C. Hardy, J. Nucl. Med., 25, 59 (1984)).

Arzneiformen der erfindungsgemäßen Zubereitung zeichnen sich dadurch aus, daß sie in einfacher, dem Fachmann bekannter Weise den jeweiligen Erfordernissen der Wirkstofffreisetzung angepaßt werden können.

Nach einer Ausbildung der Erfindung ist der Wirkstoff Isosorbiddinitrat.

Nach einer weiteren Ausbildung ist der Wirkstoff Iso-

sorbid-5-mononitrat (5-ISM).

Als Matrixbildende Hilfsstoffe werden bevorzugt Thermoplaste verwendet.

Vorteilhafterweise sind die eingesetzten Hilfsstoffe eine Kombination aus Polyvinylacetat und hochdisperssem Silicium-dioxid (Aerosil®).

Die Arzneiform ist eine Tablette, ein Pellet, eine Kapsel oder ein Dragee.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann hergestellt werden, indem eine Mischung, bestehend aus mindestens einem Wirkstoff und mindestens einem Hilfsstoff geschmolzen wird, bis zum Entstehen einer homogenen, gleichmäßig durchfeuchteten Masse geknetet und anschließend granuliert wird.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann auch durch das Verfahren der Schmelzextrusion hergestellt werden.

Im folgenden wird die Erfindung näher beschrieben.

Durch Veränderung der Mengenverhältnisse von eingesetztem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch und Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffen oder Variation des Verhältnisses von Masse zur Oberfläche der Formlinge können die Eigenschaften der pharmazeutischen Zubereitung bestimmt werden.

Die Verwendung von wasserunlöslichen Stoffen wie Talkum oder hochdisperssem Siliciumdioxid in Verbindung mit dem wasserunlöslichen Matrixbildner, beispielsweise Polyvinylacetat (PVA) führt zu einem stabilen Matrixskelett.

Das Skelett sorgt für Strukturstabilität und hält die Poren des Schwammes offen. Die Klebrigkeit ist herabgesetzt.

Zuschläge wasserlöslicher Stoffe wie Lactose erhöhen die Porosität und somit die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. Talkum als mechanisches Hindernis verlängert die Diffusionswege und führt zu einer Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung.

In der Wärme ist die aus geschmolzenem Wirkstoff und darin gelösten Hilfsstoffen bestehende Masse knet- und verformbar, so daß eine völlig homogene Mischung bzw. "Befeuchtung" erreicht werden kann. Bei tiefer Temperatur, insbesondere bei Körpertemperatur ist dennoch völlige Stabilität der Struktur gegeben. Diese Stabilität bleibt auch in Gegenwart von Wasser bzw. simulierten Verdauungssäften erhalten.

Aufgrund des bei hoher Temperatur vorhandenen thermoplastischen Verhaltens kann zur Herstellung der Mischung das Verfahren der Schmelzextrusion genutzt werden.

Ausführungsbeispiel 1

2,5 g einer ISDN/Lactose-Mischung, bestehend aus 40% ISDN und 60% Lactose wurden mit 0,7 g abgeseibtem Feinanteil Polyvinylacetat (Handelstyp Vinapas B 5 spezial) und 0,6 g hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil 200®) trocken gemischt, durch ein Teesieb gesiebt, in einer Reibschale in einem Trockenschrank von ca. 80°C erwärmt und mit dem Pistill geknetet, bis eine homogene, gleichmäßig durchfeuchtete zähe Masse entstanden war. Während des Abkühlens wurde eine Spur ISDN/Lactose-Mischung 40/60 zur Impfung darüber gestreut und mit dem Pistill geknetet. Die Kristallisation beim Kneten führte in kurzer Zeit zu einem recht festen Material, das allmählich weiter aushärtete. Es verhielt sich etwas plastisch, brach aber auch leicht. Kleine Stücke wurden auf einer beheizten Metallplatte bei 40 bis 50°C zu dünnen Strängen ausgerollt und nach dem Er-

kalten in kleine Stücke geschnitten. Am nächsten Tag wurden die Stücke durch ein 1 mm Sieb gegeben. Der Feinanteil wurde mit dem Teesieb abgeseibt.

Tabelle 1

Tabelle 1 zeigt die in vitro-Wirkstofffreisetzung unverpreßter Formlinge bei pH 1,2 und einer konstanten Temperatur von 37°C ± 1°C in Abhängigkeit von der Zeit, entsprechend Rührflügelmethode nach europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.).

Als Prüfflüssigkeit wurden 800 ml künstlicher Magensaft pH 1,2, hergestellt aus 2 g NaCl mit 0,1 n HCl ad 1 l, verwendet. Die Rührgeschwindigkeit betrug 120 Upm.

Ergebnisse

In vitro-Prüfung der unverpreßten Formlinge auf Freisetzung

Zeit	Wirkstoff unverpreßt (Prozent des Gesamtgehaltes)
nach 1 h	34,9%
nach 2 h	50,1%
nach 4 h	68,2%
nach 6 h	78,6%

Diese Freisetzungsergebnisse zeigen die Eignung der Formlinge zur Verarbeitung zu Multiple Unit Dosage Forms, z. B. Kapseln.

Ausführungsbeispiel 2

Herstellung von Pellets und Verarbeitung zu schnell zerfallenden Tabletten.

2,5 g einer ISDN/Lactose-Mischung, bestehend aus 40% ISDN und 60% Lactose wurden mit 0,7 g abgeseibtem Feinanteil Polyvinylacetat (Handelstyp Vinapas B 5 spezial) und 0,6 g hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil 200®) trocken gemischt, durch ein Teesieb gesiebt in einer Reibschale in einem Trockenschrank von ca. 80°C erwärmt und mit dem Pistill geknetet, bis eine homogene, gleichmäßig durchfeuchtete, zähe Masse entstanden war. Während des Abkühlens wurde eine Spur ISDN/Lactose-Mischung 40/60 zur Impfung darüber gestreut und mit dem Pistill geknetet. Die Kristallisation beim Kneten führte in kurzer Zeit zu einem recht festen Material, das allmählich weiter aushärtete. Es verhielt sich etwas plastisch, brach aber auch leicht. Kleine Stücke wurden auf einer beheizten Metallplatte bei 40 bis 50°C zu dünnen Strängen ausgerollt, nach dem Erkalten in kleine Stücke geschnitten und durch ein 1 mm Sieb gegeben. Den Pellets wurden weitere zur Tablettierung übliche Zuschläge zugemischt. Anschließend wurde mit einem Preßdruck von 2 t tablettiert.

Tabelle 2

Tabelle 2 zeigt die in vitro-Wirkstofffreisetzung von Tabletten bei pH 1,2 und einer konstanten Temperatur von 37°C ± 1°C in Abhängigkeit von der Zeit, entsprechend Rührflügelmethode nach europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.).

Als Prüfflüssigkeit wurden 800 ml künstlicher Magensaft pH 1,2, hergestellt aus 2 g NaCl mit 0,1 n HCl ad 1 l, verwendet. Die Rührgeschwindigkeit betrug 120 Upm.

Ergebnisse

In vitro-Prüfung der Tabletten auf Freisetzung

Zeit	Wirkstoff freigesetzt (Prozent des Gesamtgehaltes)	
nach 1 h	35,8%	5
nach 2 h	51,0%	
nach 4 h	69,1%	10
nach 6 h	80,0%	

Ausführungsbeispiel 3

Herstellung der lösungsmittelfreien pharmazeutischen Zubereitung nach dem Schmelzextrusionsverfahren und Verarbeitung zu Matrixtabletten.

2,5 kg ISDN/Lactose-Mischung, in der Zusammensetzung 40% ISDN und 60% Lactose, wurden mit abgeseibtem Feinanteil 2,75 kg Talkum, 0,11 kg Magnesiumstearat, 6,35 kg Lactose, 0,75 kg Polyvinylacetat und 0,025 kg Eisenoxid gemischt und nochmals durch ein Sieb 3 mm gesiebt. Die Mischung wurde anschließend in einen Doppelschneckenextruder verbracht, in dem sie unter Wärmeeinwirkung in Zonen steigender Temperatur von 60°C bis 100°C zu einer homogenen, gleichmäßig durchfeuchteten zähen Masse geknetet wurde. Der ausgeworfene, abgekühlte Strang wurde zu dünnen Schnitzeln verarbeitet. Diese wurden durch einen Frewitt-Sieb 1,25 mm gesiebt. Das erhaltene Granulat wurde unter einem Preßdruck von 2 t zu Tabletten gepreßt.

Tabelle 3

Tabelle 3 zeigt die in vitro-Wirkstofffreisetzung gemäß Ausführungsbeispiel 3 hergestellten Tabletten bei pH 1,2 und einer konstanten Temperatur von 37°C ± 1°C in Abhängigkeit von der Zeit, entsprechend Apparat III der USP XX S. 959.

Als Prüfflüssigkeit wurden 800 ml künstlicher Magensaft pH 1,2, hergestellt aus 2 g NaCl mit 0,1 n HCl ad 1 l, verwendet. Die Hubfrequenz des Apparates III betrug 30/sec.

Ergebnisse

In vitro-Prüfung des zu Tabletten gepreßten Granulates

Zeit	Wirkstoff freigesetzt (Prozent des Gesamtgehaltes)	
nach 2 h	46,0%	50
nach 4 h	64,2%	55
nach 6 h	77,2%	

Patentansprüche

1. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung aus einem lösungsmittelfreien, erkalteten Schmelzgranulat, mindestens einen schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einen schmelzbaren Hilfsstoff enthaltend, besteht.
2. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der erkaltete geschmolzene Wirkstoff Isosorbiddinitrat ist.

3. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der erkaltete geschmolzene Wirkstoff Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) ist.

4. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Matrixbildende Hilfsstoff ein Thermoplast ist.

5. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffe Polyvinylacetat und/oder hochdisperses Siliciumdioxid sind.

6. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 – 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine Tablette, Pellet, Kapsel oder Dragee ist.

7. Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 – 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung bestehend aus mindestens einem schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einem Hilfsstoff geschmolzen wird, bis zum Entstehen einer homogenen, gleichmäßig durchfeuchteten Masse geknetet wird und anschließend granuliert wird.

8. Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 – 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung bestehend aus mindestens einem schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einem Hilfsstoff der Schmelzextrusion unterworfen wird und anschließend granuliert wird.

9. Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Isosorbiddinitrat enthaltend, nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung, bestehend aus Isosorbiddinitrat und Polyvinylacetat sowie weiteren üblichen Hilfsstoffen in einem Temperaturbereich von 60°C bis 110°C schmelzextrudiert wird und anschließend granuliert wird.

10. Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) enthaltend, nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung bestehend aus Isosorbid-5-mononitrat und Polyvinylacetat sowie weiteren üblichen Hilfsstoffen in einem Temperaturbereich von 60°C bis 110°C schmelzextrudiert wird und anschließend granuliert wird.

11. Darreichungsform zur oralen Verabreichung mit verzögerter Wirkstofffreigabe, dadurch gekennzeichnet, daß sie nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 7 – 10 hergestellt wurde.